

한국 전통약주의 위보호 효과

김승진 · 백지영¹ · 박찬구¹ · 김계원*
(주)국순당 부설연구소, ¹(주)캠온 전임상연구센터

Gastroprotective Effect of Korean Rice-Wine (*Yakju*)

Seung-Jin Kim, Ji-Young Baek¹, Chan-Koo Park¹, and Gye-Won Kim*

Research Laboratories, Kooksoondang Brewery Co., Ltd.
¹Preclinical Research Center, Chemon Inc.

Gastroprotective effects of Korean rice-wine (*Yakju*) in two types of acute experimental gastric ulcer induced in rats and in mice were evaluated. Korean rice-wine were administered to 24-hr fasted rats 30 min before administration of 60% EtOH in 150 mM HCl or absolute ethanol. Korean rice-wine prevented formation of gastric ulcers induced by 60% EtOH in 150 mM HCl at oral doses of 250-1,000 mg/kg and reduced gastric ulcers induced by absolute ethanol at oral doses of 62.5-1,000 mg/kg, and inhibitory effect against 30% alcohol treatment for 7 days (twice/day). These results suggest Korean rice-wine have inhibitory effects on gastric lesion and ulceration.

Key words: gastroprotective effect, Korean rice-wine, *yakju*, repeatedly alcohol administration effect, gastric ulceration

서 론

한국의 전통 발효식품인 장류와 김치류에서 항변이효과 및 항암효과가 보고 되었고(1-5), 최근 전통주에서 angiotensin 전환효소(angiotensin-converting enzyme, ACE) 저해활성, 혈전용해활성, SOD-유사 활성과 전자공여능(항산화 활성) 등의 생리활성이 보고되고 있다(6-13).

한국의 전통 발효식품 뿐만 아니라 서구 및 일본에서도 발효식품인 적포도주, 청주, 맥주 등 발효된 알코올 음료를 적절하게 음용할 경우에 여러 가지 질환의 발생을 감소시킬 수 있다는 연구보고가 증가하고 있다. 이러한 알코올 음료의 제한된 음용은 심장질환(14-16), 동맥경화(14,17,18), 암유발 억제(19-21)등에 효과가 있는 것으로 보고 되었다. 이러한 생리활성을 나타내는 성분은 발효 과정에서 생성되어 지거나, 또는 발효 전 원료에 포함된 물질이 다른 발효 물질과 더불어 상승작용을 일으키는 것으로 예측되고 있다(22). 그러나 어떠한 조성이 구체적으로 어떻게 건강에 관여하고 있는지에 관한 연구는 극히 초보적 단계이며, 발효된 알코올 음료 외의 다양한 발효식품의 건강 또는 질병과의 유의성에 관한 연구도 활발히 이루어지고 있다. 예를 들면, 콩으로 만든 발효식품에서 암유발을 억제하거나 예방할 수 있는 물질이 발견되었고(23,24) 또한 발효유 제품에서도 직장암 등을 억제할 수 있다는 보고가 발표되어 있다(25,26).

이러한 관점에서 한국의 전통약주에 대해서도 건강과 관련하여 많은 추측이 있어 왔다. 특히 특정한 한약재를 주원료로 하여 발효된 경우에는 여러가지 질병에 효과가 있는 것으로 여겨져 민간요법으로 이용되기도 하였다(23). 그러나 전통약주의 생리활성에 관한 여러 가지 속설에 대한 과학적인 접근이 미흡한 것이 현실이다. 기존 연구 중 무증자 발효 탁주의 아미노산 함량에 관한 연구(27), 무증자 발효에 의하여 제조된 시판 약주 농축물의 암세포 성장 및 전이 억제에 관한 연구(23), 시판 전통주 및 민들레, 자색고구마, 두류, 아카시아 꽃, 인삼, 눈꽃동충하초 등을 각각 첨가한 전통주에서 ACE 저해활성, 혈전용해활성, SOD-유사 활성과 전자공여능(항산화활성), 혈전용해활성에 관한 한정적 연구(6-13)만이 진행되어 왔다. 따라서 전통약주에 관한 다양한 약리작용에 관한 연구와 그 작용기전을 밝힐 필요성이 있다. 이러한 연구는 적포도주나 일본 청주의 약리효과에 따른 제품의 가치 상승과 연관되어 전통주에 대한 가치 상승 효과와 일반인들에게 전통주에 대한 정확한 정보를 제공함으로써 전통주와 관련된 그릇된 인식을 불식시킴으로 바람직한 음주 문화를 이루는데 도움이 될 것이다.

본 연구에서는 한국의 전통적인 발효 방법의 하나인 무증자 발효를 통해 한약재가 첨가되어 제조된 전통약주가 알코올 음료 음용 시 유발되기 쉬운 위점막 손상에 대한 보호효과에 대하여 급성 및 만성 위궤양 유발을 실험동물 모델을 통하여 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

시료

본 실험에 사용된 한국전통약주는 K사의 제품으로 무증자 방법으로 한약재를 첨가하여 발효한 것을 사용하였다. 첨가된

*Corresponding author: Gye-Won Kim, Research Laboratories, Kooksoondang Brewery Co., Ltd., Samsung-dong 110-3, Gangnam-gu, Seoul 135-090, Korea
Tel: 82-2-513-8506
Fax: 82-2-402-5210
E-mail: kgw@ksdb.co.kr

한약재는 인삼, 오미자, 구기자, 구기잎, 건강, 육계, 백하수오, 복령, 감초, 황기 등 10가지였다. 전통약주를 감압 농축하여 알코올 성분 및 수분을 제거하여 최종 수분 7.2%의 고형물 상태로 4°C에서 보관하면서 멸균증류수에 현탁하여 동물에 투여하였다.

실험 동물

실험동물은 Sprague-Dawley(SD)계 웅성 랫드로서 7주령 의 특정 병원체 부재(SPF) 동물을 선택코바이오코리아로부터 구입하여 1주간 검역 및 순화사육을 거쳐 외견상 건강한 동물(240-250 g)을 시험에 사용하였다. 사육기간 중 온도는 23±3°C, 습도는 40-70%, 조명시간은 12시간(08:00-20:00)을 유지하였고 사료와 음수는 자유롭게 섭취시켰으며, 실험 1시간 전에 절수 시켜 사용하였다. 또한 만성 위궤양 유발 시험을 위하여 albino 마우스를 2일간 순화시켜 외견상 건강한 동물(23-27 g)을 시험에 사용하였다. 사육조건은 위와 동일하다.

HCl-EtOH 액에 의한 위손상에 대한 방어 효과

랫드를 24시간 절식시킨 후에 Mizui 등(28)의 방법에 의해 250, 500, 1,000 mg/kg의 전통약주 농축액 또는 cimetidine 150 mg/kg을 경구투여하고 30분 후에 150 mM HCl 액으로 만든 60% EtOH액을 랫드에 1.5 mL씩 경구투여 한 다음 절식 절수 하에서 1시간 방치 후 에테르 마취하에 치사시킨 후 위를 적출하여 2% 포르말린 5 mL을 위 내로 주입하고 2% 포르말린 액에 넣어서 1시간 동안 고정하였다. 위의 대만부를 따라 절개하여 펼친 후 실체현미경(10)하에서 위병변 면적(mm²)을 측정하였다.

알코올에 의한 위손상에 대한 방어 효과

랫드를 24시간 절식시킨 후에 Robert 등(29)의 방법에 의해 62.5, 250, 1,000 mg/kg의 전통약주 농축액 또는 cimetidine 150 mg/kg 을 경구투여하고 30분 후에 무수 EtOH을 1 mL/100 g씩 경구투여 하였다. 절식 절수 하에서 1시간 후에 에테르 마취하에 치사시킨 후 위를 적출하여 2% 포르말린 5 mL을 위 내로 주입하고 2% 포르말린액에 넣어서 1시간 동안 고정하였다. 위의 대만부를 따라 절개하여 펼친 후 실체현미경(10) 하에서 위병변 면적(mm²)을 측정하였다.

알코올 반복 투여에 의한 위손상에 대한 방어 효과

마우스에 30% 주정과 전통약주(1병 분량, 375 mL)의 동결건조액을 30% 주정에 동일한 부피로 현탁하여 0.25 mL의 시료를 12시간 간격으로 7일간 투여하였다. 투여된 알코올의 양은 3 g/kg이며, 7일 후 모든 마우스를 에테르 마취 하에 치사시킨 후 위를 적출하여 2% 포르말린 액에 넣어서 1시간 동안 고정하였다. 위의 대만부를 따라 절개하여 사진 촬영을 하였다.

병리조직검사

2% 포르말린액에서 고정한 검체를 위체부에서 육안손상이 관찰된 부위가 포함되도록 절취(trimming)하여 다시 10% 포르말린액에 후고정시킨 다음 통상적인 절차를 거쳐 파라핀에 포매하여 microtome으로 세절후 Hematoxylin-Eosin 염색을 실시하여 광학현미경으로 검사하였다.

위궤양 및 위염의 억제율 계산

두 가지 실험방법에 의해 위염 및 위궤양을 유발시켰을 때

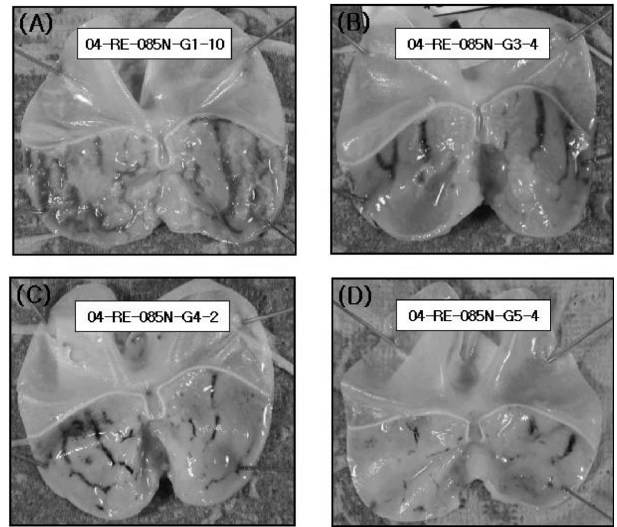


Fig. 1. HCl-EtOH induced rat stomachs.

Hemorrhage and congestion in glandular portion of gastric tissue obtained from the rats treated with Korean rice-wine 250 mg/kg (B), 500 mg/kg (C), and 1,000 mg/kg (D) is reduced compared to the control (A).

검체에 의한 위염 및 위궤양의 억제작용은 다음과 같이 위손상 면적을 측정 손상지수로 하고 아래의 계산식에 의해 위손상 억제율을 구하였다.

$$\text{위병변억제율 (\%)} = \left\{ \frac{\text{대조군의 위손상지수(mm}^2\text{)} - \text{약물투여군의 위손상지수(mm}^2\text{)}}{\text{대조군의 위손상지수(mm}^2\text{)}} \right\} \times 100$$

통계 처리

위 손상 억제율에서 면적 통계처리는 상용통계 프로그램인 SPSS 10.1을 이용하여 일원배치분산분석을 실시하고 각 시험물질 투여군과 대조군의 두 집단 평균비교를 위하여 t-test를 수행하였다.

결과 및 고찰

HCl-EtOH 액에 의한 위손상에 대한 방어 효과

HCl-EtOH액 투여에 의해 띠모양으로 선상의 출혈에 의한 위점막 손상이 관찰되었고(Fig. 1), 전통약주는 낮은 농도에서도 어느정도 위점막 손상을 억제하였다(Table 1). 전통약주는 250 mg/kg를 제외한 용량군에서 대조군에 대해 유의성 있는 위병변 억제효과를 나타내었으며($p < 0.05$, $p < 0.01$), 1,000 mg/kg 투여군에서는 80.51%의 높은 억제율을 보였다. 본 실험에서 전통약주의 위병변 억제 효과는 cimetidine에 비해 약 1.4배 높았다. 양성대조약물로 사용된 cimetidine은 공격인자인 위산을 억제하는 대표적인 위산분비 억제제로 사용되는 H₂-antagonist로서 임상에서 우수한 항궤양 효과가 있다(30,31). 병리조직검사 결과 대조군은 광범위한 손상부위를 보이며 현저한 세포의 종창, 점막하 부종 및 점막의 미란 소견이 특징적으로 관찰되었으나, 전통약주 투여군에서는 미란, 출혈, 부종 등의 조직학적 변화가 미약하게 관찰되었다(Fig. 2). 이는 전통약주의 투여가 효과적인 위보호 효과를 갖고 있다는 것을 의미한다. 본 실험에 적용한 실험모델에 있어서 HCl-EtOH 위손상 실험은 공격인자인 유리염산의 투여에 의한 것으로 여기서 유리 염산은 위

Table 1. Effects of Korean rice-wine on HCl-EtOH induced gastric lesions in rats

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Gastric lesion (Mean \pm S.E.M, mm ²)	Inhibition ratio (%)
Control	-	10	105.7 \pm 55.0	-
	250	10	68.6 \pm 34.6	35.10
	500	10	56.3 \pm 16.9 ¹⁾	46.74
Korean rice-wine	1000	10	20.6 \pm 10.9 ²⁾	80.51
	150	10	44.5 \pm 28.3 ²⁾	57.90

¹⁾Significantly different from each control ($p < 0.05$).

²⁾Significantly different from each control ($p < 0.01$).

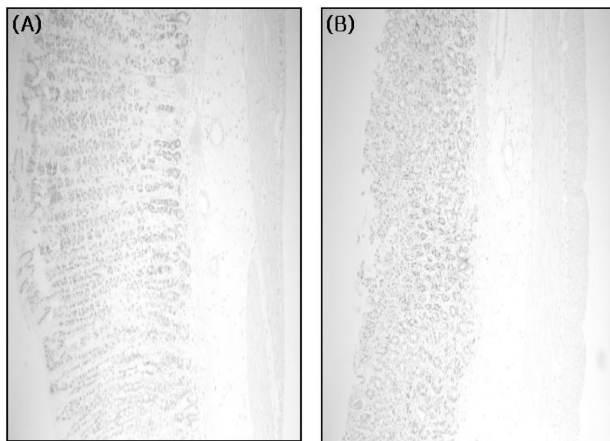


Fig. 2. A: Histological section of stomach from representative control rat ($\times 100$) treated with 60% EtOH in 150 mM HCl. B: A rat pretreated orally with Korean rice-wine 1,000 mg/kg before the insult of HCl-EtOH ($\times 100$).

운동을 향진하여 급성 위염을 유발시키게 되는데(32), 전통약주의 경우 유의성 있는 방어 효과가 있었으며, 이는 공격인자인 HCl에 대해 점액의 분비증가나 방어인자의 존재를 추측할 수 있다.

알코올에 의한 위손상에 대한 방어 효과

무수 EtOH 투여 30분 후의 위점막은 굵은 띠모양의 선상출혈소견이 발견되었었고(A) 전체적으로 조직이 얇아져 있는 것에 비하여, 전통약주 62.5(B), 250(C), 1,000 mg/kg(C) 투여 시에는 손상이 감소하였으며, 전체적인 조직 탄력에 있어 무수 알코올 투여군에 비해 개선되었다(Fig. 3). 본 실험의 결과는 Table 2에 나타내었으며, 전통약주는 투여 용량에서 용량의존적인 항궤양 효과가 나타났다. 대조군의 궤양 면적(mm²)은 131.50 \pm 64.18 이었다. 전통약주는 250, 1,000 mg/kg 투여군에서 대조군에 대해 유의성 있는 항궤양 효과가 나타났다($p < 0.05$). Cimetidine의 경우 HCl-EtOH액의 경우에는 57.90%의 위병변 억제 효과를 보였으나 무수 EtOH 투여 시에는 83.0%의 높은 위병변 억제효과를 보였다. 반면에 전통약주의 경우에는 1,000 mg/kg에서 HCl-EtOH액 투여시 보다 낮은 64.9%의 억제 효과를 보였다. 병리조직검사 결과는 Fig. 4에 나타내었다. 대조군의 경우 매우 광범위한 손상부위를 보이면서 위벽의 현저한 비후, 현저한 점막하 부종 및 현저한 점막상피의 탈락과 급성괴사가 관찰되었으나, 전통약주 고용량 투여군에서는 중등도의 손상부위를 보이면서 중등도의 위벽의 비후, 중등도의 점막하 부종 및 중등도의 점막상피의 탈락과 미약 내지 중등도의

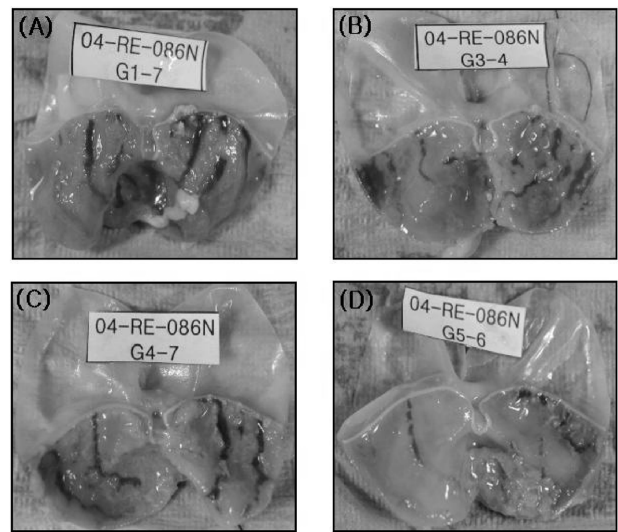


Fig. 3. Absolute EtOH induced rat stomachs.

Hemorrhage and congestion in glandular portion of gastric tissue obtained from the rats treated with Korean rice-wine 62.5 mg/kg (B), 250 mg/kg (C), and 1,000 mg/kg (D) is reduced compared to the control (A).

점막상피의 급성괴사가 관찰되었다. 알코올은 위점막의 직접 자극에 의해 출혈(33)과 점막하 근육층에 부종을 유발시키고(34), 미세혈액순환의 정체로(35) 급성위염을 유발한다(29). 알코올에 의한 위점막 손상시 초기에는 허혈상태(ischemia)와 점막 내 ATP양 감소(36) 및 미세순환억제(37)가 관찰된다. 알코올에 의한 위손상의 육안소견은 위점막내 전반에 걸쳐 발생하고 있으며, 특징으로는 선상으로 길게 출혈소견이 관찰되며(38), 위점막의 barrier를 파괴하여 H⁺ ion의 역확산(back diffusion)을 유발하여 염증을 악화시키게 된다(39), 알코올 투여후 위점막에 생기는 손상은 15분부터 육안으로 관찰할 수 있으며, 프로스타글란딘의 전처치에 의해 손상이 억제되고(40), 이러한 면에서 궤양 치유 시 프로스타글란딘에 의한 미세혈류량 증가가 매우 중요한 요소로 알려지고 있다(41,42). 본 실험에서 전통약주는 무수 알코올 점막 손상에 대하여 육안검사서 64.9%의 치료 효과와, 용량의존적인 방어작용이 관찰되었으며, 병리조직 검사에서도 대조군에 비하여 약한 병변 소견을 나타내었다. 이는 전통약주가 프로스타글란딘에 의한 미세혈류량 증가와 관련이 있는 것으로 사료된다.

알코올 반복 투여에 의한 위손상에 대한 방어 효과

30% 알코올 반복 투여에 의한 위손상 정도를 확인하기 위하여 전통약주를 혼합하여 투여한 군과 알코올만을 투여한 군

Table 2. Effects of Korean rice-wine on absolute ethanol induced gastric lesion in rats

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Gastric Lesion (Mean ± S.E.M, mm ²)	Inhibition ratio (%)
Control	-	10	131.50 ± 64.18	-
	62.5	10	89.60 ± 57.94	31.9
Korean rice-wine	250	10	75.50 ± 49.82 ¹⁾	42.6
	1000	10	46.10 ± 26.23 ²⁾	64.9
Cimetidine	150	10	22.40 ± 22.61 ²⁾	83.0

¹⁾Significantly different from each control ($p < 0.05$).

²⁾Significantly different from each control ($p < 0.01$).

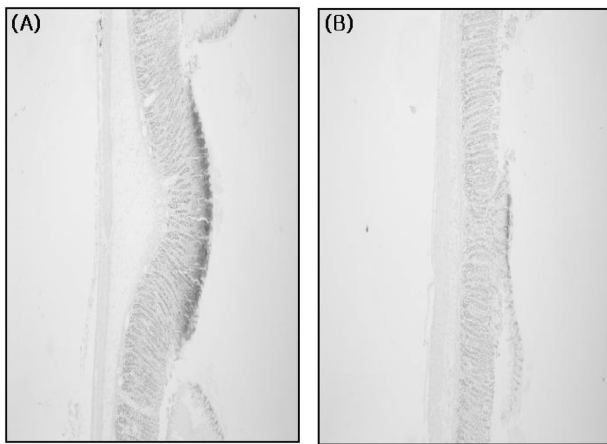


Fig. 4. Histological section of stomach from representative control rat (×100) treated with absolute EtOH.

(A) and a rat pretreated orally with Korean rice-wine 1,000 mg/kg before the insult of absolute EtOH (×100) (B).

을 실험하였다. 30% 알코올을 12시간 간격으로 7일간 투여한 군에서는 선상출현소견이 발견되었고(A) 알코올 단독 투여시와 유사하게 전체적으로 조직이 얇아져 있는 것에 비하여, 30% 알코올에 전통약주(B)를 혼합하여 투여 시에는 그 손상 정도가 현저하게 감소하는 것을 확인하였다(Fig. 5). 특히, 반복투여의 경우 전통약주 약 375 mL을 감압농축하여 얻은 고형분을 다시 30% 알코올에 희석하여 375 mL로 만들어서 마우스에 0.25 mL 씩 투여한 것이기 때문에 마우스에 0.25 mL 씩 투여한 것이기 때문에 실제 투여된 전통약주의 고형분 용량은 소량일 것으로 생각된다. 이러한 반복투여 실험은 기존에 위보호 효과확인을 위해서는 보고된 적이 없는 새로운 방법으로 그 효과를 확인하였다. 전통약주의 반복적인 투여 시 위보호 효과가 나타나는 것은 위를 보호할 수 있는 성분이 축적되어 효과를 나타낸 것으로 사료된다. 알코올에 의한 위점막손상은 대부분의 경우 자극요인배제에 의해 수일 내 정상으로 회복되나 심한 경우 위장관출혈, 위천공 등 중대한 임상경로를 나타내기도 한다(43). Cytoprotection은 현재까지의 보고로는 프로스타글란딘의 혈류순환 개선, 점액분비, bicarbonate ion 등의 여러 작용에 의해 위점막 손상의 방어 및 치료효과를 개선시키는 작용으로 알려져 있다(44,45). 특히, 알코올에 의한 위점막 손상의 경우 다른 자극이 없는 경우 5-7일 후면 정상으로 회복되며, 공격인자 억제제제 보다는 방어인자 억제제 계통의 약물을 투여하거나 프로스타글란딘 제제를 투여하면 손상의 치유가 빠른 것으로 보고되었다(44). 본 실험에서 알코올 반복투여를 통한 지속적인 위점막 손상을 전통약주의 투여를 통하여 완화시켰다는 것은

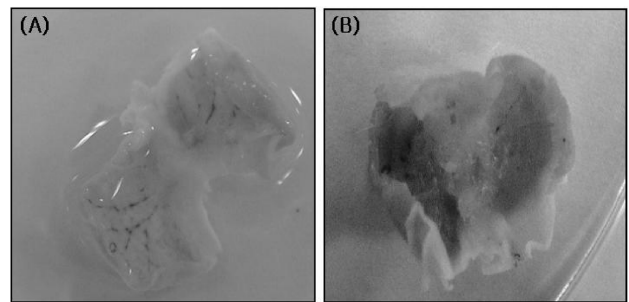


Fig. 5. Hemorrhage and congestion in glandular portion tissue obtained from the mouse treated with Korean rice-wine in 30% EtOH (B) is reduced by compared to 30% EtOH (A).

HCl-알코올 및 무수 에탄올 투여 실험을 통해 얻은 것과 마찬가지로 방어인자의 증가 그 중에서도 프로스타글란딘과 매우 밀접한 관계가 있을 것으로 사료된다. 이는 전통약주의 성분이 위손상에 대한 예방목적 뿐 아니라 치료제로서도 유용성이 있음을 시사하는 것으로 판단되며, 추후 좀더 구체적인 작용기전에 대한 연구와 약리효과 물질의 확인이 필요하다.

요 약

본 실험은 랫드나 마우스에서 2가지 실험적 위궤양 유발 모델과 알코올 반복 투여를 이용하여 한국 전통약주의 위 보호 효과를 확인하였다. 24시간 절식시킨 랫드에 전통약주를 250-1,000 mg/kg를 경구 투여하고 30분 후에 150 mM HCl-60% EtOH를 투여하거나 전통약주 62.5-1,000 mg/kg를 투여하고 30분 후에 무수 에탄올을 경구 투여하였을 때, 대조군에 대해 유의성 있는 위병변 억제효과를 나타내었다. 또한 마우스에서 30% 알코올을 12시간 간격으로 7일간 반복투여 하였을 때, 대조군에 대해 육안으로 관찰 가능한 위병변 억제 효과를 확인하였다.

문 헌

1. Park KY, Moon SH, Baik HS, Cheigh HS. Antimutagenic effect of Doenjang toward aflatoxin. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* 9: 156-162 (1990)
2. Hong SS, Chung KS, Yoon KD, Cho YJ. Antimutagenic effect of solvent extracts of Korean fermented soybean products. *Foods Biotechnol.* 5: 263-267 (1996)
3. Yoon KD, Kwon DJ, Hong SS, Kim SI, Chung KS. Inhibitory effects of soybean and fermented soybean products on the chemically induced mutagenesis. *Korean J. Appl. Microbiol. Biotechnol.* 4: 169-172 (1997)

4. Park KY, Baek KS, Rhee SH, Cheigh HS. Antimutagenic effect of kimchi. *Foods Biotechnol.* 4: 169-172 (1997)
5. Choi MW, Kim KH, Park KY. Effect of kimchi extracts on the growth of sarcoma 180 cells and phagocytic activity of mice. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* 26: 254-260 (1997)
6. Han KH, Lee JC, Lee GS, Kim JH, Lee JS. Manufacture and physiological functionality of Korean traditional liquor by using purple-fleshed sweet potato. *Korean J. Food Sci. Technol.* 34: 673-677 (2002)
7. Kim JH, Lee DH, Choi SY, Lee JS. Characterization of physiological functionalities in Korean traditional liquors. *Korean J. Food Sci. Technol.* 34: 118-122 (2002)
8. Kim JH, Jeong SC, Kim NM, Lee JS. Effect of Indian millet koji and legumes on the quality and angiotensin I-converting enzyme inhibitory activity of Korean traditional rice wine. *Korean J. Food Sci. Technol.* 35: 733-737 (2003)
9. Kim JH, Lee JH, Kim HJ, Choi SY, Lee JS. Effect of barley koji and legumes on the quality and fibrinolytic activity of Korean traditional rice wine. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* 32: 1066-1070 (2003)
10. Seo SB, Kim JH, Kim NM, Choi SY, Lee JS. Effect of *Acacia (Robinia pseudo-acacia)* flower on the physiological functionality of Korean traditional rice wine. *Korean J. Appl. Microbiol. Biotechnol.* 30: 410-414 (2002)
11. Kim HJ, Lee JC, Lee GS, Jeon BS, Kim NM, Lee JS. Manufacture and physiological functionalities of traditional ginseng liquor. *J. Ginseng Res.* 26: 74-78 (2002)
12. Kim JH, Lee SH, Kim NM, Choi SY, Yoo JY, Lee JS. Manufacture and physiological functionality of Korean traditional liquor by using Dandelion (*Tarax-acum platycarpum*). *Korean J. Appl. Microbiol. Biotechnol.* 28: 367-371 (2000)
13. Lee DH, Kim JH, Kim NM, Pack JS, Lee JS. Manufacture and physiological functionality of Korean traditional liquors by using *Paceilomyces japonica*. *Korean J. Mycol.* 30: 142-146 (2002)
14. Denke MA. Nutritional and health benefits of beer. *Am. J. Med. Sci.* 320: 320-326 (2000)
15. Pace Asicak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G, Goldberg DM. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: implications for protection against coronary heart disease. *Clin. Chim. Acta* 235: 207-219 (1995)
16. Hayek T, Fuhrman B, Vaya J, Rosenblat M, Belinky P, Coleman R, Elis A, Aviram M. Reduced progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice following consumption of red wine, or its polyphenols quercetin or catechin is associated with reduced susceptibility of LDL to oxidation and aggregation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17: 2744-2752 (1997)
17. Miyagi Y, Miwa K, Inoue H. Inhibition of human low-density lipoprotein oxidation by flavonoids in red wine and grape juice. *Am. J. Cardiol.* 80: 1627-1631 (1997)
18. Clifford AJ, Ebeler S, Ebeler JD, Bills ND, Hinrichs SH, Teissedre PL, Waterhouse AL. Delayed tumor onset in transgenic mice fed an amino acid-based diet supplemented with fed an amino acid-based diet supplemented with red wine solids. *Am. J. Clin. Nutr.* 64: 748-756 (1996)
19. Stoewsand GS, Anderson J, Munson L. Inhibition by wine of tumorigenesis induced by ethyl carbamate (urethane) in mice. *Food Chem. Toxicol.* 29: 291-295 (1991)
20. Arimoto-Kobayashi S, Sugiyama C, Harada N, Takeuchi M, Takemura M, Hayatsu H. Inhibitory effects of beer and other alcoholic beverages on mutagenesis and DNA adduct formation induced by several carcinogens. *J. Agric. Food Chem.* 47: 221-230 (1999)
21. Takizawa Y, Itou R, Yoshida Y, Kudou K. Effect of Sake extracts on the growth of bacteria and human cell lines (in Japanese). *Yuhobika* 58: 437-440 (1994)
22. Chung KS, Oh WT, Nam SM, Son BS, Park YS. Effect of Korean rice-wine (*Yakju*) on *in vitro* and *in vivo* progression of B16BL6 mouse melanoma and HRT18 human colon adenocarcinoma cells. *Korean J. Food Sci. Technol.* 30: 1470-1475 (1998)
23. Kataoka S, Liu W, Albright K, Storkson J, Pariza M. Inhibition of benzo[α]pyrene-induced mouse forestomach neoplasia and reduction of H₂O₂ concentration in human polymorphonuclear leucocytes by flavour components of Japanese-style fermented soy sauce. *Food Chem. Toxicol.* 35: 449-457 (1997)
24. Fukutake M, Takahashi M, Ishida K, Kawamura H, Sugimura T, Wakabayashi K. Quantification of genistein and genistin in soybeans and soybean products. *Food Chem. Toxicol.* 34: 457-461 (1996)
25. Kampman E, Goldbohm RA, van den Brandt PA, van 't Veer P. Fermented dairy products, calcium, and colorectal cancer in The Netherlands Cohort Study. *Cancer Res.* 54: 3186-3190 (1994)
26. Bakalinsky AT, Nadathur SR, Carney JR, Gould SJ. Antimutagenicity of yogurt. *Mutat. Res.* 350: 199-200 (1996)
27. Shon SK, Rho YH, Kim HJ, Bae SM. Takju brewing of uncooked rice starch using *Rhizopus* koji. *Korean J. Appl. Microbiol. Biotechnol.* 18: 506-510 (1990)
28. Mizui T, Doteuchi M. Effect of polyamines on acidified ethanol induced gastric lesion in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* 33: 939-945 (1983)
29. Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hanchar AJ. Cytoprotection by prostaglandins in rats: Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. *Gastroenterology* 77: 433-443 (1979)
30. Feldman M, Burton ME. Histamine2-receptor antagonists (part one). *N. Engl. J. Med.* 323: 1672-1680 (1990)
31. Feldman M, Burton ME. Histamine2-receptor antagonists (part two). *N. Engl. J. Med.* 323: 1749-1755 (1990)
32. Kurebatashi Y, Ikeda T, Osada Y. Cytoprotective action of cetraxate against HCl · EtOH-induced gastric lesion in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* 46: 17-25 (1988)
33. Szabo S, Trier JS, Brown A, Schnoor J. Early vascular injury and increased vascular permeability in gastric mucosal injury caused by ethanol in the rat. *Gastroenterology* 88: 228-236 (1985)
34. Oates PJ, Hakkinen JP. Studies on the mechanism of ethanol-induced gastric damage in rats. *Gastroenterology* 94: 10-21 (1988)
35. Menguy R, Masters YF. Gastric mucosal energy metabolism and "stress ulceration". *Ann. Surg.* 180: 538-548 (1974)
36. Silen W, Merhav A, Simson JN. The pathophysiology of stress ulcer disease. *World J. Surg.* 5: 165-174 (1981)
37. Wahi R, Guttman FM, Mitmaker B. Mechanism of cytoprotective effects of PGE₂. *Surg. Forum* 30: 332-334 (1979)
38. Wallace JL, Morris GP, Krausse EJ, Greaves SE. Reduction by cytoprotective agents of ethanol-induced damage to the rat gastric mucosa: a correlated morphological and physiological study. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 60: 1686-1699 (1982)
39. Tarnawski A, Hollander D, Stachura J, Krause WJ, Gergely H. Prostaglandin protection of the gastric mucosa against alcohol injury—a dynamic time-related process. *Gastroenterology* 88: 334-352 (1985)
40. Holzer P, Pabst MA, Lippe IT, Peskar BM, Peskar BA, Livingston EH, Guth PH. Afferent nerve-mediated protection against deep mucosal damage in the rat stomach. *Gastroenterology* 98: 839-848 (1990)
41. Holzer P, Raybould HE, Lippe IT, Amann R, Livingston, EH, Peskar BM, Peskar BA, Tache Y, Guth PH. Role of sensory neuropeptides in gastric mucosal damage and protection. pp 103-113. In: *Mechanisms of Injury, Protection, and Repair of the Upper Gastrointestinal Tract*. Garner A, O'Brien PE (eds). John Wiley, New York, NY, USA (1991)
42. Lacy ER, Ito S. Microscopic analysis of ethanol damage to rat gastric mucosa after treatment with a prostaglandin. *Gastroenterology* 83: 619-625 (1982)
43. Guslandi M. Ulcer-healing drugs and endogenous prostaglandins. *Int. J. Clin. Pharm. Ther. Toxicol.* 23: 398-402 (1985)
44. Reinhart WH, Muller O, Halter F. Influence of long-term 16,16-dimethyl prostaglandin E₂ treatment on the rat gastrointestinal mucosa. *Gastroenterology* 85: 1003-1010 (1983)